

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Waylivra 285 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 200 mg volanesorsennatrium, motsvarande 190 mg volanesorsen.

Varje förfylld endosspruta innehåller 285 mg volanesorsen i 1,5 ml lösning.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Klar, färglös till svagt gul lösning med ett pH på cirka 8 och en osmolaritet på 363-485 mOsm/kg.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Waylivra är indicerat som ett tillägg till kostterapi för vuxna patienter med genetiskt bekräftad familjär kylomikronemi (FCS, *familial chylomicronemia syndrome*) och hög risk för pankreatit, när diet och triglyceridsänkande behandling inte har haft tillräcklig effekt.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Behandling ska initieras, och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med FCS. Innan behandling med Waylivra påbörjas ska sekundära orsaker till hypertriglyceridemi (t.ex. okontrollerad diabetes och hypotyreos) uteslutas eller behandlas på lämpligt sätt.

Rekommenderad startdos är 285 mg i 1,5 ml injicerat subkutant en gång i veckan i 3 månader. Efter 3 månader ska dosfrekvensen reduceras till 285 mg varannan vecka.

Behandling ska dock avbrytas hos patienter med en <25 % sänkning i serumtriglycerider eller som inte uppnår serumtriglycerider under 22,6 mmol/l efter 3 månader med volanesorsen 285 mg i veckan.

Efter 6 månaders behandling med volanesorsen ska en ökning av dosfrekvensen till 285 mg i veckan övervägas om svaret har varit otillräckligt avseende sänkning av serumtriglycerider enligt bedömning av läkaren ansvarig för behandlingen och under förutsättning att trombocytantalet är inom normalområdet. Patienter ska återtitreras nedåt till 285 mg varannan vecka om den högre dosen på 285 mg en gång i veckan inte ger tillräcklig minskning av triglycerider efter 9 månader.

Patienter ska instrueras att ta injektionen samma dag i veckan, enligt en medicinskt fastställd administreringsfrekvens.

Om patienten missar en dos och upptäcker det inom 48 timmar ska patienten uppmanas att ta den glömda dosen så snart som möjligt. Om det går mer än 48 timmar ska den glömda dosen hoppas över och nästa injektion ges som planerat.

#### *Kontroll av trombocytnivå och dosjusteringar*

Innan behandling inleds ska antalet trombocyter mätas. Om trombocytantalet är under  $140 \times 10^9/l$  ska ytterligare en mätning göras ca en vecka senare för ny bedömning. Om trombocytantalet fortfarande är under  $140 \times 10^9/l$  vid en andra mätning ska Waylivra inte sättas in (se avsnitt 4.3).

När behandling har inletts ska trombocytnivåer kontrolleras åtminstone varannan vecka, beroende på trombocytnivåerna.

Behandling och kontroll av trombocytnivåer ska anpassas efter laboratorievärden enligt tabell 1.

För patienter som gjort uppehåll i eller avbrutit behandlingen på grund av allvarlig trombocytopeni ska nyttan och riskerna med att återuppta behandlingen när trombocytantalet är  $\geq 100 \times 10^9/l$  övervägas noggrant. För patienter som avbrutit behandlingen ska en specialist inom hematologi konsulteras innan behandling återupptas.

**Tabell 1. Kontroller och behandlingsrekommendationer med Waylivra**

<b>Trombocytantal (<math>\times 10^9/l</math>)</b>	<b>Dos (285 mg förfylld spruta)</b>	<b>Kontrollfrekvens</b>
<b>Normal (<math>\geq 140</math>)</b>	Startdos: varje vecka Efter 3 månader: varannan vecka	Varannan vecka
<b>100-139</b>	Varannan vecka	Varje vecka
<b>75-99</b>	Gör uppehåll med behandlingen i $\geq 4$ veckor och återuppta behandling när trombocytnivåerna är $\geq 100 \times 10^9/l$	Varje vecka
<b>50-74<sup>a</sup></b>	Gör uppehåll med behandlingen i $\geq 4$ veckor och återuppta behandling när trombocytnivåerna är $\geq 100 \times 10^9/l$	Varannan till var tredje dag
<b>Mindre än 50<sup>a, b</sup></b>	Avbryt behandling Glukokortikoider rekommenderas	Varje dag

<sup>a</sup> Se avsnitt 4.4 för rekommendationer angående användning av trombocyttaggregationshämmare/icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID-preparat)/antikoagulantia.

<sup>b</sup> Konsultation av hematolog behövs för att på nytt överväga nytta–riskförhållandet för eventuell fortsatt behandling med volanesorsen.

#### Särskilda populationer

##### *Äldre*

Ingen justering av startdosen är nödvändig för äldre patienter. Det finns en begränsad mängd data från patienter i åldern 65 år och äldre (se avsnitt 5.1 och 5.2).

##### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen justering av startdosen är nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Säkerhet och effekt för patienter med gravt nedsatt njurfunktion har inte fastställts och dessa patienter bör övervakas noga.

### *Nedsatt leverfunktion*

Detta läkemedel har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Läkemedlet metaboliseras inte via enzymsystemet cytokrom P450 i levern och en dosjustering är sannolikt inte nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion.

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för detta läkemedel för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

Detta läkemedel är endast avsett för subkutan användning. Det får inte administreras intramuskulärt eller intravenöst.

Varje förfylld spruta är endast avsedd för engångsbruk.

Waylivra ska inspekteras visuellt före administrering. Lösningen ska vara klar och färglös till svagt gul. Lösningen får inte injiceras om den är grumlig eller innehåller synliga partiklar, utan ska då återlämnas till apotek.

Den första injektionen som administreras av patienten eller vårdgivaren ska göras under ledning av en hälso- och sjukvårdspersonal med lämpliga kvalifikationer. Patienter och/eller vårdgivare ska instrueras i hur läkemedlet ska administreras i enlighet med bipacksedeln.

Den förfyllda sprutan ska anta rumstemperatur före injektion. Sprutan ska tas ut ur kylskåp (2-8 °C) minst 30 minuter före användning. Inga andra uppvärmningsmetoder ska användas. Det är normalt att se en stor luftbubbla. Det ska inte göras några försök att avlägsna luftbubblan.

Det är viktigt att växla mellan injektionsställen. Injektionsställen inkluderar buken, området runt övre delen av låret eller utsidan av överarmen. Om injektionen görs i överarmen ska den ges av en annan person. Injektion runt midjan och andra ställen som kan utsättas för tryck eller friktion från kläder ska undvikas. Detta läkemedel ska inte injiceras i tatueringar, leverfläckar, födelsemärken, blåmärken, hudutslag eller områden där huden är öm, röd, hård, skadad, bränd, inflammerad eller har blåmärken.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kronisk eller trombocytopeni utan uppenbar orsak. Behandling ska inte sättas in hos patienter med trombocytopeni (trombocytantal  $<140 \times 10^9/l$ ).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Trombocytopeni

Waylivra förknippas mycket ofta med ett reducerat antal trombocyter hos patienter med FCS, vilket kan leda till trombocytopeni (se avsnitt 4.8). Patienter med lägre kroppsvikt (under 70 kg) kan vara mer benägna att utveckla trombocytopeni under behandling med detta läkemedel. Noggrann kontroll med avseende på trombocytopeni är viktig under behandling med detta läkemedel hos patienter med FCS (se avsnitt 4.2). Rekommendationer för justeringar av kontrollfrekvens och dosering specificeras i tabell 1 (se avsnitt 4.2).

Utsättning av trombocyttaggregationshämmare/NSAID-preparat/antikoagulantia ska övervägas vid trombocytnivåer  $<75 \times 10^9/l$ . Behandling med dessa läkemedel måste avbrytas vid trombocytnivåer  $<50 \times 10^9/l$  (se avsnitt 4.5).

Patienter ska instrueras att omedelbart kontakta sin läkare vid något tecken på blödning vilket kan omfatta hudblödning, spontant uppträdande blåmärken, blödning under ögats bindhinna eller annan ovanlig blödning (inklusive näsblod, blödande tandkött, blodig avföring eller ovanligt kraftig menstruationsblödning), nackstelhet, atypisk svår huvudvärk eller långvarig blödning.

#### LDL-C-nivåer

Med behandling med Waylivra kan LDL-C-nivåer öka men förblir vanligtvis inom normala värden.

#### Njurtoxicitet

Njurtoxicitet har observerats efter administrering av volanesorsen och andra subkutant och intravenöst administrerade antisens-oligonukleotider. Kontroll avseende tecken på nefrotoxicitet med sedvanlig urinteststicka rekommenderas en gång i kvartalet. Om resultatet är positivt ska en bredare utvärdering av njurfunktionen, inklusive serumkreatinin och en 24-timmars urinsamling för att kvantifiera proteinurin och bedöma kreatininclearance, utföras. Behandling ska avbrytas om proteinuri på  $\geq 500$  mg/24 timmar eller en ökning av serumkreatinin på  $\geq 0,3$  mg/dl ( $26,5 \mu\text{mol/l}$ ) som är  $> \text{ULN}$  registreras, eller om kreatininclearance fastställt med CKD-EPI-formeln är  $\leq 30$  ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ . Behandling ska också avbrytas vid kliniska symtom eller tecken på nedsatt njurfunktion i väntan på de tidigare bekräftande utvärderingarna.

#### Levertoxicitet

Förhöjda leverenzymnivåer har observerats efter administrering av andra subkutant och intravenöst administrerade antisens-oligonukleotider. Kontroll avseende hepatotoxicitet med leverenzym och bilirubin i serum ska utföras en gång i kvartalet. Behandling ska avbrytas om det förekommer en enstaka ökning av ASAT eller ALAT på  $> 8 \times \text{ULN}$ , en ökning på  $> 5 \times \text{ULN}$  som kvarstår i  $\geq 2$  veckor eller mindre ökning av ASAT eller ALAT som förknippas med totalt bilirubin på  $> 2 \times \text{ULN}$  eller  $\text{INR} > 1,5$ . Behandling ska även avbrytas vid kliniska symtom eller tecken på nedsatt leverfunktion eller hepatit.

#### Immungenicitet och inflammation

Inga tecken på förändrad säkerhetsprofil eller förändrad behandlingsrespons associerades med förekomst av antikroppar mot läkemedlet. Om bildning av antikroppar mot läkemedlet med kliniskt signifikant effekt misstänks, kontakta innehavaren av godkännande för försäljning för att diskutera antikropsanalys.

Kontroll avseende inflammation ska utföras en gång i kvartalet med erytrocytsedimenteringshastighet (ESR).

#### Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos à 285 mg, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

Kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner förväntas inte mellan volanesorsen och substrat till, inducerare eller hämmare av cytokrom P450 (CYP)-enzym och läkemedelstransportörer. Det är okänt om triglyceridsänkning med volanesorsen och den potentiellt påföljande inflammationshämningen leder till normalisering av CYP-enzymuttryck.

I kliniska studier har detta läkemedel används i kombination med fibrater och fiskolja utan någon inverkan på läkemedlets farmakodynamik eller farmakokinetik. Inga biverkningar relaterade till läkemedelsinteraktioner rapporterades under det kliniska programmet. Detta är dock baserat på begränsade data.

Effekten av samtidig administrering av detta läkemedel och alkohol eller läkemedel med känd risk för att orsaka levertoxicitet (t.ex. paracetamol) är okänd. Om tecken eller symtom på levertoxicitet utvecklas ska användning av det levertoxiska läkemedlet avbrytas.

#### Antitrombotiska medel och läkemedel som kan sänka antalet trombocyter

Det är inte känt om blödningsrisken ökar vid samtidig användning av volanesorsen och antitrombotiska medel eller läkemedel som kan reducera antalet trombocyter eller påverka trombocytfunktionen. Utsättning av trombocytaggregationshämmare/NSAID-preparat/antikoagulantia ska övervägas vid trombocytnivåer  $<75 \times 10^9/l$  och behandling med dessa läkemedel ska avbrytas vid trombocytnivåer  $<50 \times 10^9/l$  (se avsnitt 4.4).

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga data från användningen av volanesorsen hos gravida kvinnor.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av detta läkemedel under graviditet.

#### Amning

I icke-kliniska studier var nivåer av volanesorsen i mjölk mycket låga hos digivande möss. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att volanesorsen utsöndras i mjölk i mycket små mängder (se avsnitt 5.3). På grund av begränsad oral biotillgänglighet av detta läkemedel anses det osannolikt att dessa låga koncentrationer i mjölk skulle resultera i systemisk exponering från amning.

Det är okänt om volanesorsen/metaboliter utsöndras i bröstmjölk.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med volanesorsen efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

#### Fertilitet

Det finns inga tillgängliga kliniska data om effekten av detta läkemedel på fertilitet hos människa. Volanesorsen hade ingen effekt på fertilitet hos möss.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Volanesorsen har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier hos patienter med FCS var den vanligast rapporterade biverkningen under behandlingen minskat trombocytantal vilket förekom hos 29 % av patienterna, trombocytopeni, vilket förekom hos 21 % av patienterna, (se avsnitt 4.4) och reaktioner vid injektionsstället, vilket förekom hos 82 % av patienterna, under de pivotala studierna.

#### Lista över biverkningar i tabellform

I tabell 2 presenteras biverkningar från fas 3-studier hos patienter med FCS som fick volanesorsen subkutant.

Frekvensen av biverkningar definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande svårighetsgrad.

**Tabell 2: Sammanfattning av biverkningar i kliniska studier hos patienter med FCS (N = 87)**

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni	Leukopeni Lymfopeni Eosinofili Idiopatisk trombocytopen purpura Spontant hematom
Immunsystemet		Immuniseringsreaktion Överkänslighet Reaktion liknande serumsjuka
Metabolism och nutrition		Diabetes mellitus
Psykiska störningar		Sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Synkope Hypestesi Presynkope Migrän med visuell aura Yrsel Tremor
Ögon		Konjunktival blödning Dimsyn
Blodkärl		Hypertension Blödning Hematom Värmevallningar
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné Farynxödem Väsande andning Näsblod Hosta Nästäppa
Magtarmkanalen		Illamående Diarré Kräkning Uppsvälld buk Buksmärta Muntorrhet Blödande tandkött Blödning i munnen Förstorad öronspottkörtel Dyspepsi Svullnad i tandkött
Hud och subkutan vävnad		Erytem Klåda Utslag Nässelutslag Hyperhidros Hudblödning Ekkymos Svettningar nattetid

<b>Organsystem</b>	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>
		Papula Hudhypertrofi Ansiktssvullnad
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	Artralgi Smärta i extremiteter Artrit Muskuloskeletal smärta Ryggsmärta Nacksmärta Smärta i käken Muskelkramp Ledstelhet Myosit Perifer artrit
Njurar och urinvägar		Hematuri Proteinuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Erytem vid injektionsstället Smärta vid injektionsstället Svullnad vid injektionsstället Missfärgning vid injektionsstället Förhårdnad vid injektionsstället Klåda vid injektionsstället Blåmärke vid injektionsstället Frossa Ödem vid injektionsstället	Hematom vid injektionsstället Asteni Trötthet Reaktion vid injektionsstället Pyrexia Hypestesi vid injektionsstället Blödning vid injektionsstället Värme vid injektionsstället Torrhet vid injektionsstället Blekhet vid injektionsstället Nässelutslag vid injektionsstället Blåsor vid injektionsstället Sjukdomskänsla Värmekänsla Influensaliknande symtom Obehag vid injektionsstället Inflammation vid injektionsstället Knöl vid injektionsstället Ödem Smärta Parestesi vid injektionsstället Sårskorpa vid injektionsstället Papula vid injektionsstället Utslag vid injektionsstället Icke-kardiell bröstsmärta Blödning vid stället för kärlpunktion
Undersökningar	Minskat trombocytantal	Minskat hemoglobin Minskat antal vita blodkroppar Förhöjt blodkreatinin Förhöjt blodurea Minskad renal kreatininutsöndring Förhöjda leverenzymmer Ökad INR (international normalised ratio) Förhöjda transaminaser



Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Kontusion

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### Trombocytopeni

I den pivotala fas 3-studien av patienter med FCS (APPROACH-studien) observerades bekräftade minskningar av antalet trombocyter till under det normala ( $140 \times 10^9/l$ ) hos 75 % av patienter med FCS som fått behandling med volanesorsen och hos 24 % av patienter som fick placebo. Bekräftade minskningar till under  $100 \times 10^9/l$  observerades hos 47 % av patienter som fått behandling med volanesorsen jämfört med inga patienter som fått placebo. I APPROACH inkluderade 5 patienter som avbröt behandling på grund av låga trombocytvärden 2 patienter med trombocytvärden  $< 25 \times 10^9/l$  och 3 patienter med trombocytvärden mellan  $50 \times 10^9/l$  och  $75 \times 10^9/l$ . I denna studie rapporterades också att minskat trombocytantal rapporterades hos 11 (33 %) patienter behandlade med volanesorsen jämfört med hos 1 (3 %) patient behandlad med placebo, och trombocytopeni rapporterades hos 4 (12 %) patienter som behandlades med volanesorsen jämfört med ingen studiedeltagare som behandlades med placebo.

I den öppna förlängningsstudien (CS7) observerades bekräftade minskningar av trombocytantalet till under det normala ( $140 \times 10^9/l$ ) hos 52 (79 %) patienter totalt, däribland 37 (74 %) patienter i den behandlingsnaiva gruppen. Bekräftade minskningar till under  $100 \times 10^9/l$  observerades hos 33 (50 %) patienter totalt, däribland 24 (48 %) behandlingsnaiva patienter. I den öppna förlängningsstudien avbröt 11 patienter på grund av trombocytopeni och trombocytrelaterade händelser. Ingen av dessa patienter hade någon större blödning och alla trombocytvärden återgick till normala nivåer efter utsättning av läkemedlet och efter administrering av glukokortikoider där så var medicinskt befogat. I denna öppna förlängningsstudie rapporterades minskat trombocytantal hos 16 (24 %) och trombocytopeni rapporterades hos 14 (21 %) patienter.

Poolade data för APPROACH-studien och CS7-studien visar att minskat trombocytantal rapporterades hos 25 (29 %) patienter och trombocytopeni rapporterades hos 18 (21 %).

#### Immungenicitet

I kliniska studier i fas 3 (CS16 och APPROACH) testade 16 % och 33 % av patienter behandlade med volanesorsen positivt för antikroppar mot läkemedlet under 6 respektive 12 månaders behandling. Inga tecken på förändrad säkerhetsprofil eller förändrad behandlingsrespons associerades med förekomst av antikroppar mot läkemedlet. Detta är dock baserat på begränsade långtidsdata (se avsnitt 4.4).

#### Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället definierat som en lokal kutan reaktion vid injektionsstället som kvarstår i mer än 2 dagar förekom hos 79 % av patienter behandlade med volanesorsen i APPROACH-studien och 81 % av patienterna i dess öppna förlängning (CS7). Reaktioner vid injektionsstället förekom hos 80 % av de volanesorsenbehandlade patienterna i båda studierna. Dessa lokala reaktioner var mestadels lindriga och utgjordes normalt av 1 eller fler av följande: erytem, smärta, klåda eller lokal svullnad. Reaktioner vid injektionsstället förekom inte med alla injektioner och resulterade i avbrytande av studien för 1 patient i APPROACH och 1 patient i den öppna förlängningsstudien (CS7).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Det finns ingen klinisk erfarenhet av överdosering med detta läkemedel. I händelse av överdosering ska patienter övervakas noga och understödande vård ges efter behov. Symtom på överdosering förväntas vara begränsade till konstitutionella symtom och reaktioner vid injektionsstället.

Hemodialys är sannolikt inte till någon nytta med tanke på att volanesorsen distribueras snabbt till celler.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel som påverkar serumlipidnivåerna, övriga medel som påverkar serumlipidnivåerna, ATC-kod: C10AX18

#### Verkningsmekanism

Volanesorsen är en antisens-oligonukleotid avsedd att hämma bildningen av apoC-III, ett protein som reglerar både triglyceridmetabolism och hepatisk clearance av kylomikroner och andra triglyceridrika lipoproteiner. Den selektiva bindningen av volanesorsen till apoC-III budbärar-RNA (mRNA) inom det 3' otkodade området vid basposition 489-508 orsakar nedbrytning av mRNA-molekylen. Denna bindning förhindrar translation av proteinet apoC-III, och avlägsnar därmed en hämmare av triglyceridclearance och möjliggör metabolism via en LPL-oberoende bana.

#### Farmakodynamisk effekt

##### *Effekter av Waylivra på lipidparametrar*

I APPROACH, den kliniska studien i fas 3 av patienter med FCS, sänkte Waylivra triglyceridnivån vid fastande, total kolesterol, icke-HDL kolesterol, apoC-III, apoB-48 och kylomikrontriglyceridnivåer och ökade LDL-C, HDL-C, och apoB (se tabell 3).

**Tabell 3: Medelvärde vid baslinjen och procentuell förändring för lipidparametrar från baslinjen till månad 3**

Lipidparameter (g/l för apoC-III, apoB, apoB-48; mmol/l för kolesterol, triglycerider)	Placebo (N = 33)		Volanesorsen 285 mg (N = 33)	
	Baslinjen	% förändring	Baslinjen	% förändring
Triglycerider	24,3	+24 %	25,6	-72 %
Totalkolesterol	7,3	+13 %	7,6	-39 %
LDL-C	0,72	+7 %	0,73	+139 %
HDL-C	0,43	+5 %	0,44	+45 %
Icke-HDL-C	6,9	+14 %	7,1	-45 %
ApoC-III	0,29	+6 %	0,31	-84 %
ApoB	0,69	+2 %	0,65	+20 %
ApoB-48	0,09	+16 %	0,11	-75 %
Kylomikrontriglycerider	20	+38 %	22	-77 %

#### *Hjärtelektrofysiologi*

Vid läkemedelskoncentrationer 4,1 gånger högre än de högsta läkemedelskoncentrationerna i plasma ( $C_{max}$ ) för högsta rekommenderade dos (285 mg subkutan injektion) förlängde volanesorsen inte det hjärtfrekvenskorrigerade QT (QTc)-intervallet.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *APPROACH-studie med patienter med FCS*

APPROACH-studien är en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 52-veckors klinisk multicenterstudie med 66 patienter med FCS, i vilken volanesorsen 285 mg administrerats som en subkutan injektion utvärderades (33 behandlade med volanesorsen, 33 med placebo). Huvudsakliga inklusionskriterier var en diagnos av FCS (hyperlipoproteinemi typ I) i kombination med kylomikronemi i anamnesen bekräftad med dokumenterat mjölkaktigt serum eller dokumenterat triglyceridvärde vid fastande  $\geq 880$  mg/dl.

Diagnos på FCS krävde dokumentation på minst en av följande:

a) Bekräftad homozygot, sammansatt heterozygot eller dubbelt heterozygot för kända funktionsnedsättande mutationer i typ 1-orsakande gener (såsom LPL, APOC2, GPIHBP1 eller LMF1)

b) Post-heparin LPL-aktivitet i plasma  $\leq 20$  % av det normala.

Patienter som tagit Glybera inom 2 år före screening uteslöts från studien.

Av de 33 patienterna i volanesorsengruppen fullbordade 19 patienter 12 månaders studiebehandling. 13 av dessa patienter fick dosen justerad/gjorde behandlingsuppehåll under studien. Av de 13 patienterna hade 5 behandlingsuppehåll, 5 dosjustering och 3 både behandlingsuppehåll och dosjustering.

Genomsnittlig ålder var 46 år (intervall 20-75 år, 5 patienter  $\geq 65$  år), 45 % var män, 80 % var vita, 17 % asiatiska och 3 % var av annan etnisk härkomst. Genomsnittligt kroppsmasseindex var  $25 \text{ kg/m}^2$ . Dokumenterad akut pankreatit i anamnesen rapporterades för 76 % av patienter och diabetes i anamnes rapporterades för 15 % av patienter; 21 % av patienter hade dokumenterad lipaemia retinalis och 23 % av patienter hade eruptiva xantom. Medianåldern vid diagnos var 27 år, och 23 % visades sakna en känd genmutation för FCS.

Vid inträde i studien tog 55 % av patienter lipidsänkande medel (48 % tog fibrater, 29 % tog fiskolja och 20 % tog HMG-CoA-reduktashämmare), 27 % tog smärtlindrande läkemedel, 20 % tog trombocyttaggregationshämmare och 14 % tog kosttillskott. Bakgrundsbehandling med lipidsänkande medel förblev konstant under hela studien. Patienter fick inte ha behandlats med plasmaferes inom 4 veckor före screening eller under studien; 11 % av patienter hade tidigare fått genterapi för behandling av lipoproteinlipasbrist (dvs. alipogentiparvovek), i genomsnitt 8 år innan studien påbörjades. Efter en 6-veckors kostintroduktionsfas var den genomsnittliga triglyceridnivån vid fastande vid baslinjen  $2209 \text{ mg/dl}$  ( $25,0 \text{ mmol/l}$ ). Följsamhet med kostbegränsningar och restriktiv alkoholkonsumtion förstärktes genom regelbunden rådgivning under studien.

Waylivra gav en statistiskt signifikant reduktion i triglyceridnivåer i jämförelse med placebo avseende det primära effektmåttet, definierat som procentuell förändring från baslinjen till månad 3 av triglyceridnivåer vid fastande, samt en lägre incidens av pankreatit under den 52-veckors långa behandlingsperioden i en *post hoc*-analys (tabell 4).

Avseende det primära effektmåttet var behandlingsskillnaden mellan volanesorsen och placebo i genomsnittlig procentuell förändring av triglyceridnivåer vid fastande  $-94$  % (95 % KI:  $-122$  %;  $-67$  %,  $p < 0,0001$ ), med en minskning på  $-77$  % från baslinjen (95 % KI:  $-97$ ;  $-56$ ) hos patienter som fick volanesorsen och en ökning med  $18$  % från baslinjen (95 % KI:  $-4$ ;  $39$ ) hos patienter som fick placebo (tabell 4).

**Tabell 4: Genomsnittlig förändring av triglyceridnivåer vid fastande från baslinjen i den fas 3 placebokontrollerade studien av patienter med FCS månad 3 (APPROACH)**

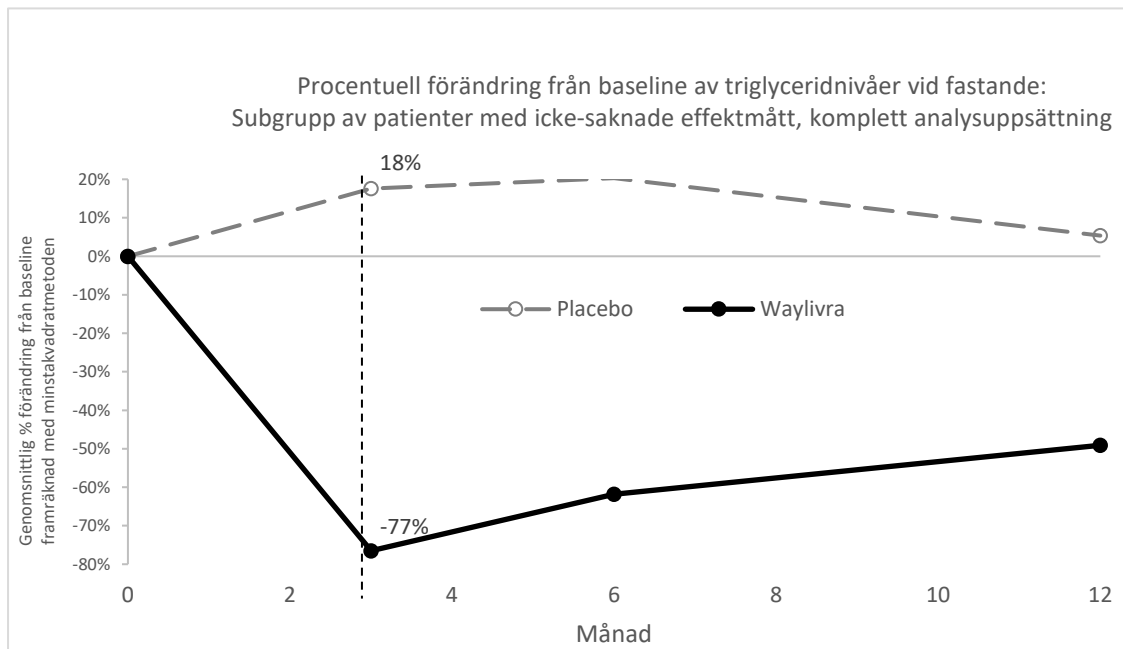
	Placebo (N = 33)	Volanesorsen 285 mg (N = 33)	Relativ förändringsskillnad jämfört med placebo
Genomsnittlig procentuell förändring (95 % KI) framräknad med minstakvadratmetoden	+18 % (-4; 39)	-77 % (-97; -56)	-94 %* (-122; -67)
Genomsnittlig absolut förändring (95 % KI) framräknad med minstakvadratmetoden i mg/dl eller mmol/l	+92 (-301; +486) mg/dl +1 (-3; +5) mmol/l	-1 712 (-2 094; -1 330) mg/dl -19 (-24; -15) mmol/l	-1 804 (-2 306; -1 302) mg/dl -20 (-26; -15) mmol/l

\*p-värde < 0,0001 (primärt effektmått)

Skillnad = Medelvärde framräknat med minstakvadratmetod för [volanesorsen % förändring – Placebo % förändring] (ANCOVA-modell)

Reduktionen började snabbt med separation från placebo observerad redan efter 4 veckor och maximalt behandlings svar efter 12 veckor, med kliniskt och statistiskt signifikant triglyceridminskning bibehållen över 52 veckor (figur 1). Den genomsnittliga procentuella förändringen av triglyceridnivåer vid fastande skiljde sig markant mellan volanesorsen och placebo månad 3, 6 och 12. Gruppen som fick volanesorsen inkluderade patienter som inte avslutade behandlingen men som återkom för utvärderingar under 52-veckorsstudien. Behandlingseffekten skiljde sig inte signifikant över stratifieringsfaktorerna för förekommande eller icke förekommande samtidig behandling med omega-3-fettsyror eller fibrater.

**Figur 1: Genomsnittlig förändring av triglyceridnivåer vid fastande i fas 3-studie av patienter med FCS (APPROACH)**



Genomsnittlig procentuell förändring (minstakvadratmetoden) från baslinjen av triglyceridnivåer vid fastande baserat på observerade data visas.

Skillnad = Medelvärde framräknat med minstakvadratmetod för [volanesorsen % förändring – placebo % förändring] (ANCOVA-modell)

p-värde från ANCOVA-modell < 0,0001 månad 3 (primärt effektmått), månad 6 och månad 12

Ytterligare effektresultat för förändring av triglyceridnivåer presenteras i tabell 5. De flesta patienter som fick volanesorsen uppvisade en kliniskt signifikant minskning av triglycerider.

**Tabell 5: Ytterligare resultat för förändrade triglyceridnivåer i APPROACH-studien (primärt effektmått månad 3)**

Parametrar månad 3 <sup>a</sup>	Placebo (N = 31)	Volanesorsen 285 mg (N = 30)
Andel patienter <sup>b</sup> med plasmatriglycerider vid fastande < 750 mg/dl (8,5 mmol/l)*	10 %	77 %
Andel patienter <sup>c</sup> med $\geq 40$ % minskning av triglycerider vid fastande**	9 %	88 %

<sup>a</sup> Effektmåttet för månad 3 definierades som genomsnittet av mätningar vid fastande vecka 12 (dag 78) och vecka 13 (dag 85). Om 1 besök saknades användes det andra besöket som effektmått.

<sup>b</sup> Nämnaren för procentberäkning var det totala antalet patienter i komplett analysuppsättning med triglyceridnivåer vid fastande vid baslinjen  $\geq 750$  mg/dl (eller 8,5 mmol/l) i respektive behandlingsgrupp.

<sup>c</sup> Nämnaren för procentberäkning var det totala antalet patienter i respektive behandlingsgrupp.

\* p-värde = 0,0001

\*\*p-värde < 0,0001

P-värden från logistisk regressionsmodell med behandling, samtidig pankreatit och samtidig behandling med omega-3-fettsyror och/eller fibrater som faktorer, och logaritmttransformerade triglycerider vid fastande vid baslinjen som en kovariat.

I APPROACH-studien var den numeriska förekomsten av pankreatit hos patienter behandlade med volanesorsen lägre jämfört med i placebogruppen (3 patienter, 4 händelser hos 33 patienter som fick placebo jämfört med 1 patient, 1 händelse hos 33 patienter som fick volanesorsen).

I en analys av patienter med återkommande händelser av pankreatit ( $\geq 2$  händelser under de föregående 5 åren innan dag 1 i studien) visades en signifikant reduktion av akut pankreatit hos patienter behandlade med volanesorsen jämfört med patienter som fick placebo ( $p = 0,0242$ ). I gruppen som fick volanesorsen upplevde ingen av de 7 patienter som vid 24 tillfällen drabbats av akut pankreatit under de föregående 5 åren akut pankreatit under den 52 veckor långa behandlingsperioden. I placebogruppen upplevde 3 av de 4 patienter som drabbats av 17 fall av akut pankreatit under de föregående 5 åren 4 fall av akut pankreatit under den 52 veckor långa behandlingsperioden.

#### Öppen förlängningsstudie av patienter med FCS

CS7 är en multicenter, öppen förlängningsstudie i fas 3 utformad för att utvärdera säkerhet och effekt för dosering och förlängd dosering med volanesorsen hos patienter med FCS. Alla patienter som skrevs in i studien hade antingen deltagit i APPROACH-studien, i CS16-studien eller var nya patienter med FCS som uppfyllde kvalifikationskriterierna innan de fick volanesorsen 285 mg en gång i veckan eller med reducerad behandlingsfrekvens med anledning av säkerhet eller tolerabilitet fastställd i indexstudien. Totalt 68 patienter har behandlats i denna studie, däribland 51 behandlingsnaiva patienter, 14 patienter som tidigare hade fått volanesorsen i CS6-studien och 3 patienter som hade fått volanesorsen i CS16-studien. Femtio patienter hade ett behandlingssuppehåll, 45 patienter hade en dosjustering och 41 patienter hade både ett behandlingssuppehåll och en dosjustering.

Data från studien CS7 ges i tabell 6. Den procentuella förändringen i triglyceridnivåer vid fastande från indexstudiens baslinje till månad 3 i de öppna studierna APPROACH och CS16 var  $-49,2$  % respektive  $-64,9$ % för patienter behandlade med volanesorsen. Den procentuella förändringen i triglyceridnivåer vid fastande från indexstudiens baslinje till månad 6, månad 12 och månad 24 i den öppna studien APPROACH var  $-54,8$  %,  $-35,1$  % respektive  $-50,2$  % för patienter behandlade med volanesorsen.

**Tabell 6: Sammanfattning av triglycerider vid fastande (genomsnitt [SD, SEM], mg/dl) över tiden i studie CS7 (N=68)**

Tidpunkt	Behandlingsnaiv grupp (baslinje för öppen studie <sup>a</sup> , N = 51)			APPROACH-volanesorsen (baslinje för indexstudie <sup>a</sup> , N = 14)			CS16-volanesorsen (baslinje för indexstudie <sup>a</sup> , N = 3)		
	n	Observerat värde	% förändring från baslinjen	n	Observerat värde	% förändring från baslinjen	n	Observerat värde	% förändring från baslinjen
Baslinjen <sup>a</sup>	51	2 341 (1 193; 167)	-	14	2 641 (1 228; 328)	-	3	2 288 (1 524; 880)	-
Månad 3	47	804 (564; 82)	-59,8 (37,0; 5,4)	14	1 266 (812; 217)	-49,2 (34,8; 9,3)	3	855 (651; 376)	-64,9 (9,1; 5,3)
Månad 6	49	1 032 (695; 99)	-45,5 (42,9; 6,1)	13	1 248 (927; 257)	-54,8 (23,8; 6,6)	3	1 215 (610; 352)	-43,0 (19,7; 11,4)
Månad 12	45	1 332 (962; 143)	-36,3 (44,2; 6,6)	12	1 670 (1 198; 346)	-35,1 (45,6; 13,2)	3	1 351 (929; 536)	-41,6 (36,3; 21,0)
Månad 15	34	1 328 (976; 167)	-35,6 (48,1; 8,2)	10	1 886 (1 219; 386)	-26,5 (57,4; 18,1)	2	1 422 (190; 135)	3,4 (23,3; 16,5)
Månad 18	27	1 367 (938; 181)	-37,5 (45,6; 8,8)	7	1 713 (1 122; 424)	-38,4 (32,2; 12,2)	2	1 170 (843; 596)	-24,0 (31,9; 22,6)
Månad 24	21	1 331 (873; 190)	-40,5 (47,4; 10,3)	5	1 826 (1743; 780)	-50,2 (32,2; 14,4)	2	1 198 (1177; 832)	-26,3 (56,0; 39,6)

<sup>a</sup> Baslinjevärden för behandlingsnaiv grupp togs från den öppna studien CS7 och baslinjevärden för APPROACH-volanesorsen- och CS16-volanesorsengrupperna togs från respektive indexstudie.

## Äldre

Kliniska studier inkluderade 4 patienter med FCS i åldern 65 år som fick behandling med volanesorsen i randomiserade kontrollerade studier (fas II-studie CS2, 1 patient; APPROACH, 3 patienter) och 6 patienter i åldern 65 år och äldre i den öppna förlängningsstudien (CS7). Inga övergripande skillnader avseende säkerhet och effekt observerades mellan dessa patienter och yngre patienter. Data för denna subpopulation är dock begränsade.

## Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för volanesorsen för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av familjär chylomikronemi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

## Absorption

Efter subkutan injektion uppnås högsta plasmakoncentrationer av volanesorsen normalt inom 2 till 4 timmar. Den absoluta biotillgängligheten för volanesorsen efter en subkutan engångsdos är cirka 80 % (sannolikt högre eftersom AUC för 0 till 24 timmar användes och volanesorsen har en halveringstid på > 2 veckor).

Efter en dos på 285 mg en gång i veckan hos patienter med FCS är det uppskattade geometriska medelvärdet (variationskoefficient % av geometriskt medelvärde)  $C_{max}$  vid steady-state 8,92 µg/ml (35 %),  $AUC_{0-168h}$  är 136 µg\*tim/ml (38 %), och  $C_{trough}$  är 127 ng/ml (58 %) hos patienter som förblir negativa för antikroppar mot läkemedlet. En alternativ behandlingsregim med 285 mg volanesorsen varannan vecka resulterade i ett  $C_{trough,ss}$  på cirka 58,0 ng/ml med snarlika  $C_{max}$  och AUC jämfört med dosering en gång i veckan.

## Distribution

Volanesorsen genomgick snabb och omfattande vävnadsdistribution efter subkutan eller intravenös administrering i samtliga undersökta arter. Den uppskattade distributionsvolymen vid steady-state ( $V_{ss}$ ) hos patienter med FCS är 330 l. Volanesorsen binder i stor utsträckning till humana plasmaprotein (> 98 %) och bindningen är koncentrationsoberoende.

*In vitro*-studier visar att volanesorsen inte är ett substrat eller en hämmare till P-glykoprotein (P-gp), BCRP (breast cancer resistance protein), organiska anjontransporterande polypeptider (OATP1B1, OATP1B3), BSEP (bile salt exporter pump), organiska katjontransportörer (OCT1, OCT2) eller organiska anjontransportörer (OAT1, OAT3).

## Metabolism

Volanesorsen är inte ett substrat för CYP-metabolism och metaboliseras i vävnader av endonukleaser så att kortare oligonukleotider bildas, vilka i sin tur är substrat för ytterligare metabolism av exonukleaser. Oförändrat volanesorsen är den dominerande cirkulerande komponenten.

*In vitro*-studier tyder på att volanesorsen inte är en hämmare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 eller en inducerare av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

## Eliminering

Eliminering omfattar både metabolism i vävnad och utsöndring i urinen. Hos människa återfanns endast begränsade mängder av modersubstansen urinen med < 3 % av subkutant administrerad dos återfunnen inom 24 timmar efter dosering. Modersubstansen och metaboliter förkortade med 5-7-mer svarade för cirka 26 % respektive 55 % av oligonukleotider återfunna i urinen. Efter subkutan administrering är halveringstiden cirka 2 till 5 veckor.

Hos djur var eliminering av volanesorsen långsam och skedde främst via urinutsöndring, vilket reflekterar snabb plasmaclearance huvudsakligen till vävnader. Både volanesorsen och kortare oligonukleotidmetaboliter (främst 7-mer-metaboliter, genererade antingen från 3'-deletioner eller 5'-deletioner) identifierades i human urin.

## Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken med enstaka och flera doser volanesorsen hos friska frivilliga och patienter med hypertriglyceridemi har visat att  $C_{max}$  för volanesorsen är dosproportionell över ett dosintervall på 100 till 400 mg och att AUC är något mer än dosproportionell i samma dosintervall. Steady-state uppnåddes cirka 3 månader efter att behandling med volanesorsen hade inletts. Ackumulering i  $C_{trough}$  observerades (7- till 14-faldig) och ringa eller ingen ökning i  $C_{max}$  eller AUC observerades efter

subkutan administrering en gång i veckan med dosen 200 till 400 mg. Viss ackumulering i AUC och  $C_{\max}$  observerades med dosen 50 till 100 mg. Eftersom den administrerade dosen är 285 mg varannan vecka eller 142,5 mg i veckan förväntas endast en liten ökning i  $C_{\max}$  och AUC efter upprepad dosering i klinisk praxis.

### Särskilda populationer

#### *Nedsatt njurfunktion*

En populationsfarmakokinetisk analys tyder på att lätt till måttligt nedsatt njurfunktion inte har någon kliniskt relevant effekt på den systemiska exponeringen av volanesorsen. Inga data finns tillgängliga från patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Farmakokinetik för volanesorsen hos patienter med nedsatt leverfunktion är okänd.

#### *Ålder, kön, vikt och etnisk tillhörighet*

Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen har ålder, kroppsvikt, kön eller etnisk tillhörighet inte någon kliniskt relevant effekt på volanesorsenexponering. Det finns begränsade data tillgängliga för patienter i åldern > 75 år.

### Antikropps bildning mot volanesorsen som påverkar farmakokinetiken

Det förefaller som bildning av antikroppar mot volanesorsen ger en 2-19-faldig ökning av totalt  $C_{\text{trough}}$ .

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Dos- och tidsberoende minskningar i antalet trombocyter observerades i studier med upprepad dosering till cynomolgusapor. Minskningen skedde gradvis, självuppehållande och sjönk inte till skadliga nivåer. Hos individuella apor konstaterades allvarlig trombocytopeni i 9-månadersstudien av läkemedelsbehandlande grupper vid kliniskt relevanta exponeringar och det har även observerats i kliniska studier. Minskningen i trombocytantalet var inte akut och sjönk till under 50 000 celler/ $\mu\text{l}$ . Antalet trombocyter återhämtade sig när behandlingen sattes ut men sjönk igen till under 50 000 celler/ $\mu\text{l}$  hos vissa apor när behandlingen återupptogs. Ett minskat antal trombocyter observerades även hos gnagare i studier med upprepad dosering. Verkningsmekanismen bakom observerad trombocytopeni är för närvarande okänd.

I icke-kliniska studier var nivåer av volanesorsen i mjölk mycket låga hos digivande möss. Koncentrationer i mjölk från möss var > 800 gånger lägre än faktiska vävnadskoncentrationer i moderdjurens lever. På grund av volanesorsens låga orala biotillgänglighet anses det osannolikt att dessa låga koncentrationer i mjölk orsakar systemisk exponering från amning (se avsnitt 4.6).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumhydroxid (för pH-justering)  
Saltsyra (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.



### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

Läkemedlet kan tas ut ur kylskåp och förvaras, i originalförpackningen, vid rumstemperatur (högst 30 °C) i upp till 6 veckor. Under denna 6-veckorsperiod kan det förvaras alternerande mellan kylskåp och vid rumstemperatur (högst 30 °C) efter behov. Läkemedlet ska kastas omedelbart om det inte använts inom 6 veckor efter att det togs ut ur kylskåp första gången.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C –8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Förfylld endosspruta av typ I-glas med en gummipropp av silikonbelagd klorobutylgummi och fastsatt nål med nålskydd, fylld till att administrera 1,5 ml lösning.

Förpackningar med en förfylld spruta eller flerpack innehållande 4 förfyllda sprutor (4 förpackningar à 1 spruta).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Läkemedlet ska inspekteras visuellt före administrering. Lösningen ska vara klar och färglös till svagt gul. Om lösningen är grumlig eller innehåller synliga partiklar får lösningen inte administreras och läkemedlet ska återlämnas till apotek.

Den förfyllda sprutan ska endast användas en gång och ska därefter placeras i en behållare för stickande/skärande avfall för kassering enligt lokala riktlinjer.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.  
St. James House  
72 Adelaide Road, Dublin 2  
D02 Y017  
Irland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1360/001  
EU/1/19/1360/002

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 03 maj 2019

Datum för den senaste förnyelsen: 04 februari 2021

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Almac Pharma Services (Ireland) Ltd  
Finnabair Industrial Estate  
Dundalk  
Co. Louth  
A91 P9KD  
Irland

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

### **• Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering av Waylivra i respektive medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med nationell behörig myndighet om innehållet och utformningen av utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedier, distributionssätt och andra aspekter av programmet.

Syftet med programmet är att tillhandahålla information om riskerna för trombocytopeni och blödning, ge råd om kontroll av trombocytnivå och att lämna uppgifter om algoritmen för justering av dosfrekvens.

I alla medlemsstater där Waylivra marknadsförs ska innehavaren av godkännandet för försäljning säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter och vårdgivare som förväntas förskriva, dispensera och använda Waylivra har tillgång till/föreses med följande utbildningspaket:

- Utbildningsmaterial till läkare
- Informationspaket till patient
  
- **Utbildningsmaterialet till läkare** ska innehålla:
  - Produktresumén
  - Guide till hälso- och sjukvårdspersonal
  
- **Guiden till hälso- och sjukvårdspersonal** ska innehålla följande nyckelelement:
  - Relevant information om trombocytopeni och kraftig blödning
  - Uppgifter om populationer med hög risk för trombocytopeni och blödning (t.ex. patienter som väger mindre än 70 kg) och patienter för vilka Waylivra är kontraindicerat (dvs. patienter med kronisk eller oförklarad trombocytopeni)
  - Rekommendationer avseende kontroll av trombocytnivån inklusive dosjusteringsrekommendationer, både före och under behandling.
  - Patienter ska informeras om risken för trombocytopeni och uppmanas att omedelbart söka läkarvård vid tecken på blödning. Patienter ska påminnas om att läsa bipackseden och guiden till patient/vårdare.
  - Behandlingslängden för varje förskrivning ska motsvara, och uppmuntra följsamhet med, doseringen och kontrollfrekvensen för behandling med volanesorsen.
  - Information om FCS-sjukdomsregistret och säkerhetsstudien efter det att läkemedlet godkänts (PASS) samt vikten av att bidra till dessa studier.
  
- **Patientinformationspaketet** ska innehålla:
  - Bipacksedel
  - En guide till patient/vårdare.
  
- **Guiden till patient/vårdare** ska innehålla följande nyckelbudskap:
  - Relevant information om trombocytopeni och kraftig blödning
  - Vikten av att kontrollera trombocytnivåer
  - Eventuellt behov av dosjusteringar eller behandlingsavbrott utifrån resultat från trombocytkontroller.
  - Behovet av att känna till och vara uppmärksam på tecken på trombocytopeni och vikten av att omedelbart söka hjälp hos hälso- och sjukvårdspersonal.
  - Information om FCS-sjukdomsregistret och säkerhetsstudien efter det att läkemedlet godkänts (PASS) samt uppmuntran att delta i dessa studier.
  - Reporterings av biverkningar till hälso- och sjukvårdspersonal.

#### **E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET**

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Icke-interventionell säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): sökanden ska genomföra och lämna in resultaten från en	Kvartal 3 2026

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
<p>registerbaserad studie för att kunna utvärdera säkerheten för Waylivra vid trombocytopeni och blödning (inklusive händelsefrekvens, allvarlighetsgrad och utfall) hos patienter med FCS enligt dosrekommendationerna och dosalgoritmen och undersöka följsamhet med kontroll av trombocytnivåer och dosjusteringsbehov.</p> <p>Sökanden kommer att säkerställa långtidsuppföljningen av patienter i registret.</p>	

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**



## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG – ENKELFÖRPACKNING

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Waylivra 285 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
volanesorsen

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml innehåller 200 mg volanesorsennatrium, motsvarande 190 mg volanesorsen.  
Varje förfylld endosspruta innehåller 285 mg volanesorsen i 1,5 ml lösning.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Vatten för injektionsvätskor, saltsyra och natriumhydroxid.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning  
1 förfylld spruta

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.  
Subkutan användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. Kan förvaras vid rumstemperatur i upp till 6 veckor.

Datum då läkemedlet togs ut ur kylskåp första gången:

Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.  
St. James House  
72 Adelaide Road, Dublin 2  
D02 Y017  
Irland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1360/001  
EU/1/19/1360/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Waylivra

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

### **YTTERKARTONG – FLERPACK MED BLUE BOX**

#### **1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Waylivra 285 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
volanesorsen

#### **2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje ml innehåller 200 mg volanesorsennatrium, motsvarande 190 mg volanesorsen.  
Varje förfylld endosspruta innehåller 285 mg volanesorsen i 1,5 ml lösning.

#### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Vatten för injektionsvätskor, saltsyra och natriumhydroxid.

#### **4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
Flerpack: 4 förfyllda sprutor (4 förpackningar à 1 spruta)

#### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.  
Subkutan användning.

#### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

#### **8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

#### **9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. Kan förvaras vid rumstemperatur i upp till 6 veckor.  
Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.  
St. James House  
72 Adelaide Road, Dublin 2  
D02 Y017  
Irland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1360/001  
EU/1/19/1360/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Waylivra

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****INNERKARTONG – FLERPACK UTAN BLUE BOX****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Waylivra 285 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
volanesorsen

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje ml innehåller 200 mg volanesorsennatrium, motsvarande 190 mg volanesorsen.  
Varje förfylld endosspruta innehåller 285 mg volanesorsen i 1,5 ml lösning.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Vatten för injektionsvätskor, saltsyra och natriumhydroxid.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
1 förfylld spruta. Del av flerpack, får inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.  
Subkutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. Kan förvaras vid rumstemperatur i upp till 6 veckor.  
Datum då läkemedlet togs ut ur kylskåp första gången:

Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.  
St. James House  
72 Adelaide Road, Dublin 2  
D02 Y017  
Irland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1360/001  
EU/1/19/1360/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Waylivra

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**FÖRFYLLED SPRUTA**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Waylivra 285 mg injektionsvätska  
volanesorsen  
s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1,5 ml

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**



## Bipacksedel: Information till patienten

### Waylivra 285 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta volanesorsen

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Waylivra är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Waylivra
3. Hur du använder Waylivra
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Waylivra ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Waylivra är och vad det används för**

Waylivra innehåller den aktiva substansen volanesorsen som används för att behandla tillståndet familjär kylomikronemi (FCS, *familial chylomicronemia syndrome*). FCS är en genetisk sjukdom som orsakar onormalt höga halter av blodfetter som kallas triglycerider. Detta kan leda till bukspottkörtelinflammation, vilket orsakar svår smärta. Tillsammans med en kontrollerad lågfettkost hjälper Waylivra till att sänka triglyceridnivåerna i ditt blod.

Du kan få Waylivra efter att du redan har fått andra läkemedel som används för att sänka nivåerna av triglycerider i blodet utan att de har haft någon särskild effekt.

Du kommer endast att få Waylivra om det har bekräftats med genetisk testning att du har FCS och din risk för bukspottkörtelinflammation anses vara väldigt hög.

Under behandling med Waylivra ska du fortsätta med den lågfettkost som läkaren har ordinerat.

Detta läkemedel är avsett för patienter som är 18 år och äldre.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Waylivra**

**Använd inte Waylivra:**

- om du är allergisk mot volanesorsen eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har trombocytopeni, vilket innebär att du har ett mycket lågt antal blodplättar (mindre än  $140 \times 10^9/l$ ). Detta kan märkas om du får en skada som orsakar blödning och det tar lång tid innan den upphör (mer än 5-6 minuter för en rispa i huden). Läkaren kommer att ta prover för

detta innan behandlingen med detta läkemedel påbörjas. Du kanske inte känner till sedan tidigare att du har detta tillstånd eller vad som kan ha orsakat det.

Om något av ovanstående stämmer in på dig, eller om du är osäker, ska du tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Waylivra.

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Waylivra om du har eller har haft något av följande medicinska problem:

- mycket höga triglyceridhalter som inte beror på FCS.
- ett lågt antal blodplättar, en typ av cell i blodet som klumpar ihop sig så att blodet kan koagulera (trombocytopeni). Läkaren kommer att ta ett blodprov innan du börjar använda detta läkemedel för att kontrollera antalet blodplättar i ditt blod.
- lever- eller njurproblem.

### Blodprover

Läkaren tar ett blodprov innan du börjar ta detta läkemedel för att kontrollera antalet blodplättar och därefter med regelbundna mellanrum när du har börjat använda Waylivra för att kontrollera antalet blodplättar.

Uppsök läkare omedelbart vid tecken eller symtom på ett lågt antal blodplättar, t.ex. ovanlig eller långvarig blödning, röda fläckar i huden (s.k. petekier), oförklarliga blåmärken, blödning som inte upphör eller näsblod, eller om du blir stel i nacken eller får kraftig huvudvärk.

Läkaren kan också ta ett blodprov var tredje månad för att kontrollera om det finns tecken på leverskada. Uppsök läkare omedelbart vid tecken eller symtom på leverskada, t.ex. guldfärgning av hud och ögonvitor, smärta eller svullnad i buken, illamående eller kräkningar, förvirring eller allmän sjukdomskänsla.

Vid behov kan läkaren besluta att ändra hur ofta du använder detta läkemedel eller besluta om ett behandlingsuppehåll. Det kan bli nödvändigt att rådgöra med en läkare som är specialiserad på blodsjukdomar för att avgöra om du ska fortsätta med behandlingen med Waylivra eller inte.

### Urinprov

Läkaren kan ta ett urin- och eller blodprov var tredje månad för att kontrollera om det finns tecken på njurskada. Uppsök läkare omedelbart vid tecken eller symtom på njurskada, t.ex. svullnad i vristen, ben och fötter, mindre urinmängd än vanligt, andfåddhet, illamående, förvirring eller om du känner dig väldigt trött eller dåsig.

### Kost

Innan du påbörjar behandling med detta läkemedel bör du äta en kost som är utformad för att sänka triglyceridhalterna i blodet. Det är viktigt att du fortsätter äta den triglyceridsänkande kosten under behandling med Waylivra.

### **Barn och ungdomar**

Använd inte Waylivra om du är under 18 år. Waylivra har inte studerats hos patienter under 18 år.

### **Andra läkemedel och Waylivra**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det är viktigt att du talar om för läkaren om du redan får behandling med något av följande:

- läkemedel som hämmar blodkoagulation, t.ex. acetylsalicylsyra, dipyridamol eller warfarin.
- andra läkemedel som kan påverka blodets koagulationsförmåga, inklusive icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel såsom ibuprofen, läkemedel som används för att förebygga hjärtattack och stroke såsom klopidogrel, tikagrelor och prasugrel, antibiotika såsom penicillin, läkemedel som ranitidin (används för att minska mängden magsyra) och kinin (används för att behandla malaria).

- läkemedel som kan orsaka problem med levern, t.ex. paracetamol.

### **Waylivra med alkohol**

Effekten av att använda Waylivra med alkohol är okänd. Du bör undvika att dricka alkohol under behandling med detta läkemedel på grund av risken för besvär med levern.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Användning av Waylivra under graviditet ska helst undvikas.

Det är okänt om Waylivra utsöndras i bröstmjolk. Du bör diskutera amning med läkaren för att ta reda på vad som är bäst för dig och ditt barn.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Waylivra påverkar sannolikt inte förmågan att köra eller använda maskiner.

### **Waylivra innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du använder Waylivra**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Innan du får detta läkemedel kommer andra orsaker till höga triglyceridnivåer, t.ex. diabetes eller problem med sköldkörteln, att uteslutas av läkaren.

Läkaren talar om för dig hur ofta du ska ta detta läkemedel. Beroende på dina blod- och urinprovresultat eller eventuella biverkningar kan läkaren besluta att ändra hur ofta du använder detta läkemedel, besluta om ett behandlingsuppehåll eller sätta ut läkemedlet helt.

Du eller din vårdgivare kommer att visas hur man använder Waylivra enligt bruksanvisningen i denna bipacksedel. Waylivra ska injiceras under huden (subkutan eller s.c. administrering) på samma sätt som läkaren, sjuksköterskan eller apotekspersonalen har visat dig och du ska försäkra dig om att du injicerar all vätska i sprutan. Varje förfylld spruta för engångsbruk med detta läkemedel ger dig en dos på 285 mg i 1,5 ml.

Innan du använder detta läkemedel är det viktigt att du har läst, förstått och noga följer bruksanvisningen.

Bruksanvisning finns i slutet av denna bipacksedel.

### **Om du använt för stor mängd av Waylivra**

Om du injicerar för stor mängd Waylivra ska du kontakta läkare eller apotekspersonal, eller uppsöka en akutmottagning även om du inte har några symtom.

### **Om du har glömt att använda Waylivra**

Om du glömmet en dos ska du kontakta läkaren och fråga när du ska ta nästa dos. Om en dos glömts bort och det har gått mindre än 48 timmar innan det upptäcks ska den glömda dosen ges så snart som möjligt. Om det har gått mer än 48 timmar innan det upptäcks ska den glömda dosen hoppas över och nästa injektion ges som vanligt. Injicera inte mer än en dos inom 2 dagar.

### **Om du slutar att använda Waylivra**

Sluta inte att använda Waylivra såvida inte du har diskuterat ett behandlingsavbrott med läkaren.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

##### Allvarliga biverkningar

Kontakta läkare omedelbart om du får någon av följande biverkningar:

- Symtom som kan tyda på ett lågt antal blodplättar (blodplättar spelar en viktig roll för blodets koagulation). Uppsök läkare omedelbart vid tecken eller symtom på ett lågt antal blodplättar, t.ex. ovanlig eller långvarig blödning, röda fläckar i huden (s.k. petekier), oförklarliga blåmärken, blödning som inte upphör eller näsblod, eller om du blir stel i nacken eller får kraftig huvudvärk.

##### Andra biverkningar

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos mer än 1 av 10 användare)

- reaktioner vid injektionsstället (utslag, smärta, rodnad, värme, torrhet, svullnad, klåda, stickningar, förhårdnad, nässelutslag, blåsbildning, knottror, blåmärken, blödning, domningar, blekhet, missfärgning eller sveda vid injektionsstället). Du kan minska risken för reaktioner vid injektionsstället om du väntar tills Waylivra har antagit rumstemperatur före injektionen och genom att lägga på is efter injektionen.
- huvudvärk
- muskelsmärta
- frossa.

**Vanliga** (kan förekomma hos mer än 1 av 10 användare)

- blodprov som visar ovanligt höga nivåer av vita blodkroppar
- blodprov som visar ovanligt låga nivåer av vita blodkroppar (lymfopeni)
- lätt att få blåmärken, stora blåmärken eller blåmärken utan någon uppenbar orsak
- blödning under huden som uppträder som ett utslag, blödande tandkött eller blödning i munnen, blod i urin eller avföring, näsblod eller kraftig menstruationsblödning
- en allergisk reaktion med symtom inkluderande hudutslag, ledstelhet eller feber
- blod eller protein i urinen
- förändrade resultat för vissa blodprov, bl.a:
  - o en ökad nivå av vissa beståndsdelar i blodet: kreatinin, urea, transaminaser, leverenzymmer
  - o en ökad blodkoagulationstid (tid det tar för blodet att levera sig)
  - o en minskad mängd hemoglobin i blodet
  - o en lägre flödes hastighet för blodet som passerar genom njurarna
- diabetes med symtom inkluderande törst, täta urintömningar (särskilt på natten), extrem hunger, kraftig trötthet och oförklarlig viktminskning
- sömnsvårigheter
- domningar, stickningar, myrkrypning, svimfärdighet eller svimning, yrsel eller skakningar
- synstörningar, t.ex. ljusblixtar eller kortvarig, tillfällig blindhet i ett öga, blödning under ytan på ögat eller dimsyn
- högt blodtryck
- värmevallningar, ökad svettning, nattliga svettningar, värmekänsla, smärta, influensaliknande symtom eller allmän sjukdomskänsla
- hosta, andningssvårigheter, nästäppa, svullnad i svalget, väsande andning
- illamående eller kräkningar, muntorrhet, diarré, svullnad i hals, ansikte eller tandkött, buksmärta eller uppsvälld buk, matsmältningsbesvär

- hudrodnad, utslag, finnar, förtjockning eller ärrbildning i huden eller nässelutslag
- smärta i händer eller fötter, smärta i de stora lederna i armar och ben, t.ex. armbågarna, handlederna, knäna och fotlederna, annan ledvärk eller ledstelhet, ryggsmärta, nacksmärta, smärta i käken, muskelkramper eller andra kroppssmärter
- svår trötthet, svaghet eller bristande energi, vätskeansamling, bröstsmärter orelaterade till hjärtat.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Waylivra ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och sprutan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Waylivra kan förvaras vid rumstemperatur (högst 30°C) i originalförpackningen i upp till 6 veckor efter att det tagits ut ur kylskåpet. Under denna tid kan läkemedlet förvaras antingen i rumstemperatur eller ställas tillbaka i kylskåp efter behov. Anteckna datumet då du tog ut förpackningen ur kylskåpet första gången på ytterkartongen i det angivna området. Om läkemedlet inte används inom 6 veckor efter första gången det togs ut ur kylskåp ska det kastas. Om utgångsdatumet på sprutans etikett har passerat under 6-veckorsperioden i rumstemperatur ska sprutan inte användas och ska kastas.

Använd inte detta läkemedel om lösningen är grumlig eller innehåller partiklar. Lösningen ska vara klar och färglös till svagt gul.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är volanesorsen. Varje ml innehåller 200 mg volanesorsennatrium, vilket motsvarar 190 mg volanesorsen. Varje förfylld endosspruta innehåller 285 mg volanesorsen i 1,5 ml lösning.
- Övriga innehållsämnena är vatten för injektionsvätskor, natriumhydroxid och saltsyra (för att justera surhetsgraden, se avsnitt 2 under Waylivra innehåller natrium).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Waylivra tillhandahålls i en kartong som en endosspruta med nål och nålskydd, förfylld med en klar, färglös till svagt gul lösning. Den är fylld för att ge 1,5 ml lösning när sprutans kolv trycks in hela vägen.

Det levereras antingen i en kartong som innehåller 1 förfylld spruta eller som ett flerpack med 4 förfyllda sprutor (4 förpackningar med 1 spruta).

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.  
St. James House  
72 Adelaide Road, Dublin 2  
D02 Y017  
Irland

**Tillverkare**

Almac Pharma Services Ireland Ltd.  
Finnabair Industrial Estate  
Dundalk  
Co. Louth  
Irland

**Denna bipacksedel ändrades senast**

<Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

**Övriga informationskällor**

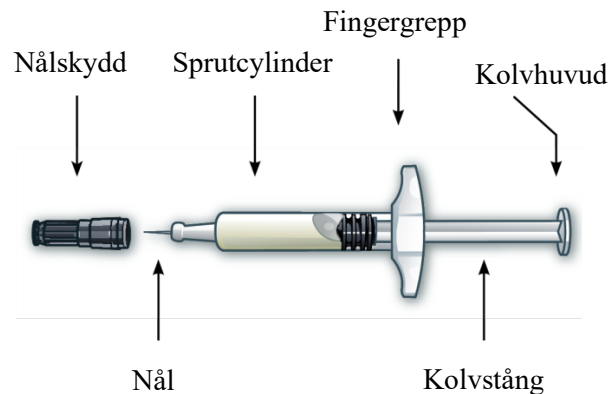
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:  
<http://www.ema.europa.eu>

## Bruksanvisning

Waylivra ges som en injektion under huden med hjälp av en förfylld endosspruta för engångsbruk.

Använd inte Waylivra förrän du helt förstår nedanstående procedur. Om du har några frågor om hur du använder Waylivra vänd dig till läkare eller apotekspersonal.

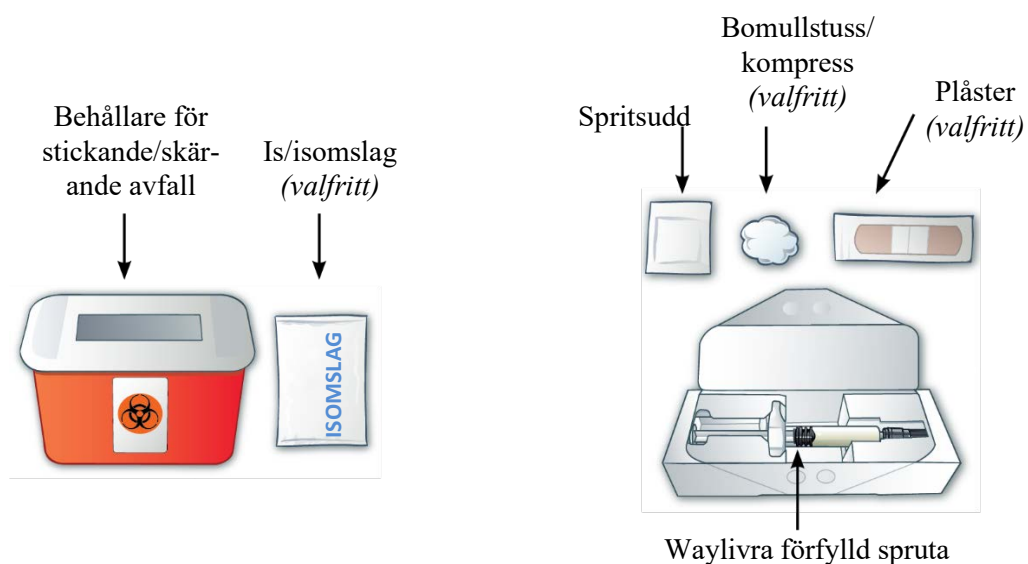
### Den förfyllda sprutans olika delar



### Gör dig redo att injicera

#### 1. Tvätta händerna och samla ihop materialet som behövs

Tvätta händerna noga med tvål och vatten (i minst 3 minuter) och torka dem väl. Placera följande föremål på en ren, plan yta på en väl upplyst plats (figur A).



Figur A

---

#### 2. Låt sprutan anta rumstemperatur

Om den förfyllda sprutan förvarades i kylskåp, låt den anta rumstemperatur genom att ta ut sprutan ur kylskåp minst 30 minuter före injektionen.

Injektion av kall vätska kan orsaka reaktioner vid injektionsstället, t.ex. smärta, rodnad eller svullnad.

Värm **inte** sprutan på något annat sätt, som t.ex. i mikrovågsugn eller varmt vatten.



B

Figur

---

### 3. Kontrollera utgångsdatumet

Kontrollera utgångsdatumet på kartongen.

Utgångsdatumet på förpackningen avser läkemedlets hållbarhet vid förvaring i kylskåp.

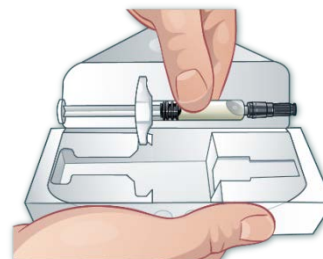
Datumet då du tog ut förpackningen ur kylskåpet första gången ska antecknas på ytterkartongen i det angivna området.

Använd **inte** Waylivra om utgångsdatumet har passerat eller om det har förvarats mer än 6 veckor vid rumstemperatur. Kontakta läkare eller apotekspersonal för att få nya sprutor.

---

### 4. Ta ut sprutan och inspektera läkemedlet

Öppna kartongen och ta ut sprutan genom att hålla i sprutcyllindern och dra den rakt ut (figur C).

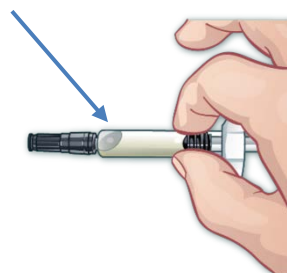


Figur C

Titta på vätskan i sprutan. Lösningen ska vara klar till svagt gul i färgen. Det är normalt att se en stor luftbubbla (figur D).

Försök **inte** att avlägsna luftbubblan. Det är ofarligt att injicera lösningen med luftbubblan.

Använd **inte** den förfyllda sprutan om vätskan är grumlig eller om det flyter partiklar i vätskan.



Figur D

---

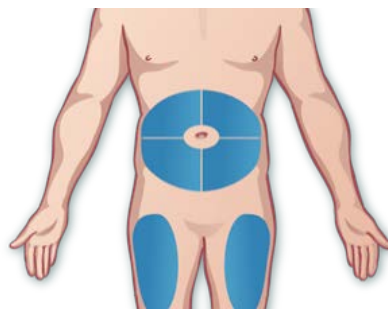
### 5. Välj ett injektionsställe

Om du ger injektionen till dig själv:



Magen – Området enligt illustrationen, förutom 5 cm runt naveln.

Låren – Framsidan enligt illustrationen (figur E).



Figur E

**Om du som vårdgivare ger injektionen till någon annan, utöver de ställen som nämns ovan:**

Armarna – Baksidan av överarmarna enligt illustrationen (figur F).

**För alla injektioner:**

Växla mellan injektionsställena för varje injektion.

Undvika att injicera runt midjan där dina kläder kan skava eller trycka mot injektionsområdet.

Injicera **inte** i tatueringar, leverfläckar, ärr, födelsemärken, blåmärken, hudutslag eller områden där huden är öm, röd, hård, skadad, bränd eller inflammerad.

Tala med vårdpersonal om du är osäker på var du ska injicera.



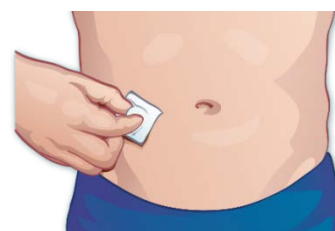
Figur F

---

## **Så här ger du injektionen**

### **6. Förbered injektionsstället**

Rengör injektionsstället du har valt ut med en spritsudd (Figur G).



Figur G

---

### **7. Ta av nålskyddet**

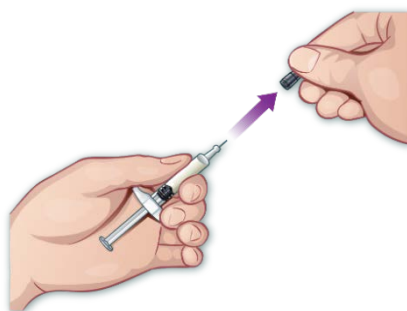
Ta av nålskyddet genom att greppa sprutcyllindern med nålen vänd bort från dig och dra nålskyddet rakt ut (figur H).

Det är möjligt att du ser en droppe vätska på nålspetsen. Detta är normalt.

Håll **inte** kolvstången eller kolvhuvudet när du tar av nålskyddet.

Använd **inte** den förfyllda sprutan om nålen verkar skadad.

Använd **inte** den förfyllda sprutan om du tappar den efter att du tagit av nålskyddet.



Figur H

---

## 8. Nyp ihop huden

Nyp ihop huden runt injektionsstället med din fria hand (figur I).



Figur I

---

## 9. Stick in nålen

Stick in nålen i injektionsstället med en snabb, stadig rörelse, utan att vidröra kolvhuvudet. Nålen ska stickas in med 45 graders vinkel mot hudytan (figur J).

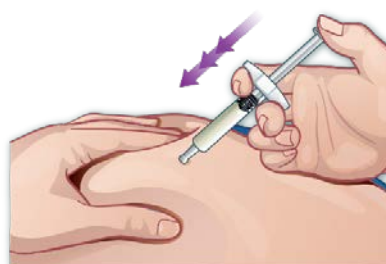


Figur J

---

## 10. Injicera Waylivra

Injicera vätskan genom att hålla i sprutan med tummen på kolven och **långsamt trycka** in kolven ända in tills sprutan är helt tom (figur K och L).



Figur K

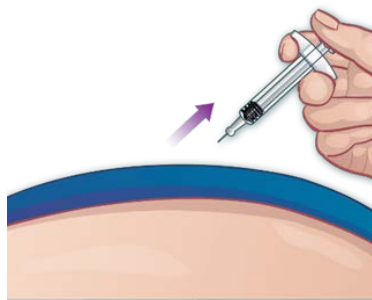


Figur L

---

## 11. Ta ut nålen

Ta ut nålen från injektionsstället genom att dra ut med samma vinkel som den stacks in (figur M).



Figur M

---

## Efter injektionen

### 12. Kasta den använda sprutan i en behållare för stickande/skärande avfall

Kasta den använda sprutan omedelbart efter injektionen enligt anvisningar från hälso- och sjukvårdspersonal i en behållare för stickande/skärande avfall (figur N) genom att följa dessa steg.

Kasta nålskyddet när du är klar med injektionen.

Sätt **inte** tillbaka locket på sprutan.

Om du inte har någon behållare för stickande/skärande avfall kan du använda en hushållsbehållare som:

- är tillverkad av hårdplast,
- kan förslutas med en tättslutande, punktionssäkert lock så att vassa föremål inte kan tränga igenom,
- kan stå upprätt och stabilt under användning,
- är läckagesäker,
- är korrekt märkt med varning om att behållaren innehåller farligt avfall.

När behållaren för stickande/skärande avfall nästan är full ska du följa lokala riktlinjer för avfallshantering när du kastar behållaren. Det kan finnas särskilda lokala lagar för hur man kastar nålar och sprutor. Fråga apotekspersonal eller besök landstingets webbplats (om tillgänglig) för mer information om hur du ska kasta stickande/skärande föremål där du bor.

Kasta **inte** behållaren för stickande/skärande föremål bland hushållsavfall.



Figur N

Återanvänd **inte** behållaren för stickande/skärande avfall.

**Förvara alltid behållaren för stickande/skärande avfall oåtkomligt för barn och husdjur.**

---

### 13. Behandla injektionsstället

Om du ser blod vid injektionsstället ska du trycka lätt med den sterila bomullstussen eller gasväv och vid behov sätta på ett plåster (figur O).

Gnid **inte** stället efter att du har injicerat.



Figur O

Du kan också minska smärta, rodnad eller obehag genom att lägga på is på injektionsstället (figur P).



Figur P

---

### Förvaring

#### Förvaringsinformation

När du först får Waylivra ska den förfyllda sprutan förvaras i originalförpackningen i kylskåp (2°C -8°C).

Waylivra kan förvaras vid rumstemperatur (8°C - 30°C) i ytterkartongen i upp till 6 veckor. Ljuskänsligt. Under denna 6-veckorsperiod kan läkemedlet förvaras antingen vid rumstemperatur eller ställas tillbaka i kylskåp.

Waylivra förfylld spruta får **ej** frysas.

Ta **inte** ut läkemedlet ur förpackningen och ta **inte** av nålskyddet förrän du är redo att injicera.

Läkemedlet ska kastas omedelbart om det inte använts inom 6 veckor efter att det togs ut ur kylskåp första gången. Kontrollera datumet du skrev ner på kartongen för att vara säker.